



<p>(51) 国際特許分類6 A61K 38/23, 38/28, 38/24, 38/25, 38/27, 38/26, 38/22, 47/02, 9/14, 9/16</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/09645</p> <p>(43) 国際公開日 1998年3月12日(12.03.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03081</p> <p>(22) 国際出願日 1997年9月3日(03.09.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/252202 1996年9月4日(04.09.96) JP 特願平9/63972 1997年3月4日(04.03.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 有限会社 ドット(DOTT RESEARCH LABORATORY)[JP/JP] 〒224 神奈川県横浜市都筑区富士見が丘5-3 Kanagawa, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 柳川 明(YANAGAWA, Akira)[JP/JP] 〒224 神奈川県横浜市都筑区富士見が丘5-3 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 草間 攻(KUSAMA, Osamu) 〒102 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 岩田ビル7階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 CN, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PEPTIDE-CONTAINING DRUG COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION</p> <p>(54) 発明の名称 経口投与用ペプチド含有医薬組成物</p> <p>(57) Abstract Drug compositions for oral administration which contain physiologically active peptides such as peptide hormones, opioid peptides, physiologically active proteins, enzyme proteins or the like and which are excellent in preparation stability and enhanced in the <i>in vivo</i> absorbability of the physiologically active peptides found when administered orally, more precisely, peptide-containing drug compositions for oral administration which are prepared by mixing an effective dose of a physiologically active peptide with a porous powdery or crystalline physiologically acceptable carrier having a mean particle diameter of 500 <math>\mu</math>m or below and made of an at least divalent metal compound selected from among aluminum compounds, calcium compounds, magnesium compounds, silicon compounds, iron compounds, zinc compounds and so on to disperse the peptide in the carrier, and formulating the resulting mixture into enteric tablets. The drug compositions make it possible to enhance <i>in vivo</i> absorbability of physiologically active peptides which could not exhibit satisfactory absorbability when administered orally according to the prior art.</p>		

(57) 要約

ペプチドホルモン、オピオイドペプチド、生理活性タンパク、酵素タンパク等の生理活性ペプチドを含有し、製剤的安定性に優れると共に、経口投与した際の生理活性ペプチドの生体内吸収性を高めた経口投与用医薬組成物であって、より具体的には、生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径500 $\mu$ m以下である多孔質粉末状ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアであるアルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物または亜鉛化合物等の2価以上の金属化合物に分散・混合させると共に、腸溶性の製剤とした経口投与用ペプチド含有医薬組成物を提供する。

本発明の経口投与用医薬組成物により、これまで経口投与による吸収性の低い生理活性ペプチドについて生体内吸収性を上げることが可能となった。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロベニア
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SK	スロバキア
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	HR	クロアチア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VM	ヴェトナム
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CN	中国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ共和国	LC	セント・ルシア	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク			SD	スーダン		
EE	エストニア						

## 明 細 書

## 経口投与用ペプチド含有医薬組成物

## 5 技術分野

本発明は医薬組成物に係り、詳細にはペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパク等の生理活性ペプチドについて、製剤的安定性に優れるとともに、経口投与した場合に組成物中に含有される生理活性ペプチドの生体内吸収性を高めた経口投与用のペプチド含有医薬組成物に関する。

## 背景技術

カルシトニン、インシュリン、副甲状腺ホルモン（PTH）、ヒト成長ホルモン（HGH）、黄体化ホルモン放出ホルモン（LH-RH）、  
15 性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）等ならびにその誘導体をはじめとする各種の生理活性ペプチドは、その特異的生理活性を示すゆえに、種々の医薬用途として治療の現場で使用されている高分子化合物である。

しかしながらこれら生理活性ペプチドは、消化管内のプロテアーゼにより分解を受けるため、そのままでは胃粘膜からはほとんど吸収されない。したがって経口投与が困難であり、これら薬物の投与方法は注射投与に限られている。しかし、注射は患者に苦痛をあたえる点で好ましくなく、投与を定期的に繰り返し行なう場合には患者により一層苦痛を与えることになる。

25 したがって、安全かつ頻回に投与するためには、簡便で、自己投与可能な非注射的投与製剤の開発が望まれている。

かかる投与製剤のひとつとして、本発明者は、これら生理活性ペプチドについて経鼻投与型粉末製剤化の検討を行ってきており、生理活性ペプチドを本発明者が新たに見いだした特異的キャリアに均一に分散、付着させた組成物は、鼻粘膜をとおして極めて良好に生理活性ペプチドを生体内吸収させるものであることを確認し、この点についてはすでに特許出願を完了している（例えば、米国特許第5574006号並びに米国特許第5603943号）。

本発明者が提案した経鼻投与製剤は、これまで経口投与が困難であった生理活性ペプチドについて、従来の注射投与製剤で得られる場合と同程度のバイオアベイラビリティ（生体利用能）を示すものであり、その臨床的応用性は優れたものであるが、患者のQOLを考慮した場合には、経口投与可能な製剤の開発もまた望ましいものである。

本発明者は、かかる観点にたって鋭意検討した結果、経口投与による生体内吸収性の低い生理活性ペプチドについて、その吸収性をあげるためには、これらの活性物質に対する薬物保持分散系のキャリア（担体）として、平均粒子径が500 $\mu$ m以下である多孔質粉末状ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物を使用し、製剤化すれば良いことを新規に見いだした。

すなわち、多孔質粉末状ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物の特性としての多孔性を利用し、カルシトニン、インシュリン等の生理活性ペプチドを分散させた組成物としたのち腸溶性製剤として経口投与した場合には、生理活性ペプチドの極めて良好な生体内吸収が認められた。特にそのバイオアベイラビリティは、標準的注射投与で得られるものと同様なものであり、有効な臨床的治療が可能であることが見いだされた。本発明者はかかる所見に基づき本発明を完成させるに至った。

したがって本発明は、これまで経口投与による吸収性の低い生理活性ペプチドについて、生体内吸収性が良く、製剤的に安定である経口投与可能な医薬組成物を提供することを課題とする。

5 発明の開示

しかして本発明は、生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径が500  $\mu$ m以下である多孔質粉末状ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアに分散・混合させると共に、腸溶性の製剤とした経口投与用医薬組成物を提供する。

- 10     なお、平均粒子径が500  $\mu$ m以下である多孔質粉末状ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアは、その微細粒子が崩壊剤と共に再造粒された結果、平均粒子径が5,000  $\mu$ m以下、例えば2,000～3,000  $\mu$ m程度の範囲内に造粒された形態を有するものも包含する。

- 15     本発明の好ましい態様としては、生理活性ペプチドとして、ペプチドホルモン、オピオイドペプチド、生理活性タンパク、酵素タンパク、なかでも特にペプチドホルモンを良好に経口吸収させ得る医薬組成物を提供する。

- 20     また本発明は、別の好ましい態様としては、生理活性ペプチドの有効投与量を分散・混合させる薬物保持担体としてのキャリアが、アルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物または亜鉛化合物等の2価以上の金属化合物である医薬組成物を提供する。

- 25     本発明の医薬組成物により、これまで経口吸収の困難であった生理活性ペプチドが良好に経口吸収される。従来より、生理活性ペプチドについての経口投与製剤化の検討はなされてはいたものの、臨床的に応用で

きる経口投与製剤はほとんど見られていなかった。しかしながら、本発明が提供する医薬組成物によってその点が可能となり、したがって本発明は医療上多大な貢献を与えるものである。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明が提供する経口投与用医薬組成物に含有される生理活性ペプチドとしては、ペプチドホルモン、オピオイドペプチド、生理活性タンパク、酵素タンパク等があげられ、なかでもペプチドホルモンが良好に経口吸収される。

- 10 ペプチドホルモンとしては、カルシトニン、インシュリン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）例えばサイロリベリン、黄体化ホルモン放出ホルモン（LH-RH）例えばブセレリン、LH-RHアンタゴニスト、ソマトスタチン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）例えばコルチコリベリン、成長ホルモン放出ホルモン（GH-RH）例えばソマトレリン、ゴナトロピン（性腺刺激ホルモン）、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）例えばゴナドリベリン、副甲状腺ホルモン（PTH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、成長ホルモン（GH）例えばソマトロピン、プロラクチン（乳腺刺激ホルモン）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、グルカゴン、バソプレシン、ソマトスタチン（成長ホルモン放出抑制因子）、バラトルモン（副甲状腺ホルモン）、アンギオテンシン、ガストリン、セクレチン、メラニン細胞刺激ホルモン、オキシトシン、プロチレリン、コルチコトロピン、チロトロピン（甲状腺刺激ホルモン）、G-CSF、エリスロポエチン、スーパーオキシサイドジスムターゼ（SOD）等である。
- 25

また、各種エンドルフィン、インターフェロン、インターロイキン、

ウロキナーゼ、リゾチーム、ワクチン等をあげることができる。

なお、これら生理活性ペプチドは、上記したものに限定されるものではなく、本発明の特異的キャリアと共に分散・混合され、腸溶性製剤として経口投与可能なものであれば本発明の組成物とすることができることはいうまでもない。

5 上述の生理活性ペプチドのなかでも、ペプチドホルモンが好ましく、特にカルシトニン、インシュリン、副甲状腺ホルモン（PTH）、ブセレリン（黄体化ホルモン放出ホルモン：LH-RH）、ソマトロピン（成長ホルモン：GH）、ゴナトロピン（性腺刺激ホルモン）、性腺刺激  
10 ホルモン放出ホルモン（GnRH）等が好ましい。

なおカルシトニンとしては、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、サケヒトキメラカルシトニン、ブタカルシトニン、ニワトリカルシトニン、ウシカルシトニン、エル（ウナギ）カルシトニン等があげられ、これらのカルシトニンはいずれも天然に存在する抽出可能なものであり、  
15 市販されている。本発明にあってはこれらカルシトニンのいずれも使用可能なものである。

また、副甲状腺ホルモン（PTH）としては、ヒトPTH、ウシPTH、ブタPTH等があるが、なかでもヒトPTH（1-34）が好ましい。さらにLHの分泌を促す性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）およびその誘導体としては、酢酸ブセレリンがあげられ、成長ホルモ  
20 ン（GH）としてはヒト成長ホルモン（HGH）が好ましい。

一方、本発明において生理活性ペプチドを分散・混合させるキャリアは、多価金属化合物である。

25 そのようなキャリアとなる多価金属化合物は、2価以上の金属化合物、すなわち、具体的にはアルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグ

ネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物等の2価以上の金属化合物である。これらの多価金属化合物のうちのいくつかは、製剤学的には賦形剤、安定剤、充填剤、結合剤、分散剤、崩壊剤、滑沢剤、吸着剤等として使用されている粉末状ないし結晶状の化合物でもある。

- 5    しかしながら、生理活性ペプチドについての腸溶性経口投与製剤のキャリアとしての適用はなんら知られていなかったものである。

ところが本発明者の検討によれば、これらの多価金属化合物は、生理活性ペプチドを経口投与、特に腸溶性製剤として経口投与する場合の担体として極めて良好なものであり、生理活性ペプチドを消化管プロテアーゼによる分解から防御し、生体内吸収において良好な結果を与えることが新規に見いだされたのである。

このような多価金属化合物キャリアとなるアルミニウム化合物としては、具体的には、乾燥水酸化アルミニウムゲル、クロルヒドロキシアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、軽質酸化アルミニウム、コロイド性含水ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム・ゲル、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアセテート、ステアリン酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム等が挙げられる。

20    また、カルシウム化合物としては、アパタイト、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、乳酸カルシウム、パント  
25    テン酸カルシウム、オレイン酸カルシウム、パルミチン酸カルシウム、D-パントテン酸カルシウム、アルギン酸カルシウム、無水リン酸カル



シウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、酢酸カルシウム、糖酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、パラミノサリチル酸カルシウム、生体内石灰化合物等が挙げられる。

さらに、マグネシウム化合物としては、L-アスパラギン酸マグネシウム、塩化マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、ケイ酸ナトリウム・マグネシウム、合成ケイ酸ナトリウム・マグネシウム等が挙げられる。

10      また、ケイ素化合物としては、含水二酸化ケイ素、形質無水ケイ酸、合成ヒドロタルサイト、ケイソウ土、二酸化ケイ素が、鉄化合物としては、硫酸鉄が、亜鉛化合物としては、塩化亜鉛、ステアリン酸亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛等が挙げられる。

15      本発明の医薬組成物で使用するこれらのキャリヤは、その1種を単独で使用してもよいし、また適宜複数を組み合わせて使用してもよい。

この場合の多価金属化合物キャリヤは、その平均粒子径が $500\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $250\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは $0.1\sim100\mu\text{m}$ 程度であり、多孔質の粉末状ないし結晶状のものである。さらに、微細  
20      粒子状のものであっても、その微細粒子が崩壊剤と共に再造粒された結果、大きなキャリヤとしての平均粒子径が $5,000\mu\text{m}$ 以下、例えば $2,000\sim3,000\mu\text{m}$ 程度の範囲内の形態を有するものであり、かつ多孔質粉末状ないし結晶状の構造を有するものであれば同様に使用可能である。

25      そのような崩壊剤としては、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、バレイショデンプン等のデンプンまたはカルボキシメチルスターチ・ナ

トリウム、例えばプリモジェル等の加工デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等を挙げることができる。

かかる崩壊剤と共に造粒された粒子は経口投与された結果容易に崩壊され、個々の微細粒子としてのキャリアに分散・混合された有効成分である生理活性ペプチドが吸収可能となるのである。

以上の多価金属化合物キャリアの中でも、特にカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、マグネシウム化合物であるステアリン酸マグネシウム、ならびにアルミニウム化合物である水酸化アルミニウムが良好な結果を示すことが判明した。

このような化合物であって多孔質粉末状ないし結晶状のものは、キャリアとしてそこに生理活性ペプチドが分散され、孔内に封入されることにより、プロテアーゼによる分解を防御し、経口投与製剤とし投与された場合に、腸管粘膜よりこれら生理活性ペプチドが効率よく吸収されるのである。

本発明が提案する医薬組成物における特異的キャリアとしての多価金属化合物のなかでも、カルシウム化合物であるヒドロキシアパタイト ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) は、動物の骨や歯の無機質の主成分であり、これまでの医療用用途としてはセラミック素材の人口骨の表面コーティング成分等として使用されてはいるが、経口投与製剤のキャリアとしての適用はこれまでなんら検討されていなかったものである。

このヒドロキシアパタイトに類するキャリアとして、生体内石灰化合物も使用可能であり、そのようなものとしては、ピロリン酸カルシウム結晶 ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )、第二リン酸カルシウム結晶 ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )、オクタカルシウムフォスフェート結晶 ( $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ )、リン酸三石

灰 ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )、シュウ酸カルシウム結晶 ( $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) 等が挙げられる。なお、かかるヒドロキシアパタイトとしては、乾式合成法あるいは湿式合成法で得た合成ヒドロキシアパタイトおよび生体の骨や歯から有機物を除いた生体ヒドロキシアパタイトのいずれもが使用できる。

5

更に本発明者の検討によれば、生理活性ペプチドを、前記に記載の多価金属化合物キャリアに分散・混合した経口投与用組成物の中に、さらに非ステロイド系消炎・鎮痛作用化合物を含有させた場合には、これまで経口吸収が困難であった生理活性ペプチドについて、より以上の経口  
10 吸収性が高まることが判明した。すなわち非ステロイド系消炎・鎮痛作用化合物には、生理活性ペプチドの経口吸収性促進作用があることが新規に判明したのである。

したがって、本発明はまた別の態様として、生理活性ペプチドの経口  
15 吸収促進物質としての非ステロイド系消炎・鎮痛作用化合物の使用をも提供するものである。

このような生理活性ペプチドの吸収性促進物質としての非ステロイド系消炎・鎮痛作用化合物としては、従来から知られている非ステロイド系消炎・鎮痛化合物があげられ、具体的にはインドメタシン、ジクロフェナク、スリダク、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルビプロ  
20 フェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、メフェナム酸、4-ビフェニル酢酸、ピロキシカム等を例示することができ、その含有量は組成物全重量を基準として5～20重量%、好ましくは8～15重量%程度とすることができる。

25 さらに加えて、本発明者の検討によれば、上記でこれまでに説明してきた本発明の経口投与用生理活性ペプチド組成物（製剤）にゼラチンを

含有させれば、驚くべきことにその製剤の安定性が向上することが判明した。例えば、従来から使用時溶解型の注射投与製剤としてのみ製剤化され、その保存も冷所保存とされているインシュリンに対して、経口投与製剤である本発明のインシュリン含有組成物は、ゼラチンを含有させることによりその安定性が極めて良好なものとなることが判明した。

したがって本発明はさらに別の態様として、生理活性ペプチドを、本発明が提供するキャリアと共に分散・混合し、さらに安定化剤としてゼラチンを含有した経口投与用医薬組成物に関するものであり、特に、生理活性ペプチド含有の経口投与用製剤における安定化剤としてゼラチンの使用をも提供するものである。

この場合のゼラチンの含有量は、医薬組成物の全重量に対して0.05～5重量%、好ましくは0.1～2重量%で好結果を与えることが判明した。

本発明の経口投与用医薬組成物に含有される生理活性ペプチドの有効投与量は、選択すべき個々の活性物質、処置すべき対象疾患、所望の経口投与回数、必要とする個々の治療効果等によって異なり、当該ペプチドを含有する既知の製剤のバイオアベイラビリティとの比較において決定することができる。

本発明の経口投与用組成物における生理活性ペプチドの有効配合量は、たとえば粉末製剤重量100%あたり0.005～30%とすることができ、好ましくは0.01～20%、より好ましくは0.1～5.0%である。

より具体的には、例えば、カルシトニンの場合には、組成物として200IU/30mgとなるような配合量とし、PTH(1-34)の場合には、組成物として60 $\mu$ g/30mgあるいは90 $\mu$ g/40mg

となるような配合量とし、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）  
の場合には、組成物として $50\mu\text{g}/30\text{mg}$ となるような配合量とするのが好ましい。

また、本発明の経口投与用医薬組成物を構成するキャリアである多価  
5 金属化合物の配合量は、例えば代表例としてヒドロキシアパタイト、炭  
酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムあるいは水  
酸化アルミニウム等の場合には、組成物の重量100%あたり70～9  
9.995%、好ましくは80～99.99%、より好ましくは95～  
99.9%とすることにより、良好な経口吸収が得られることが判明し  
10 た。

本発明の経口投与用医薬組成物を得るには、従来から汎用されている  
製剤学的技術を適宜応用し行なうことができる。

例えば、キャリアとしてカルシウム化合物であるヒドロキシアパタイ  
15 ト、炭酸カルシウムあるいは乳酸カルシウム、マグネシウム化合物であ  
るステアリン酸マグネシウムあるいはアルミニウム化合物である水酸化  
アルミニウムを用いた場合の組成物にあつては、これらキャリアと生理  
活性ペプチドとを混合することにより行なわれる。この混合は、例えば  
乳鉢による混合のように、圧力や剪断力を加えながら行なうことも可能  
20 である。

なお、生理活性ペプチドはできるだけ微粉末であることが好ましく、  
その平均粒子径は通常 $20\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $10\mu\text{m}$ 以下である。

かくして目的とする経口投与用医薬組成物が得られるが、組成物中に  
含有される活性物質は生理活性ペプチドであり、その吸収部位が腸管組  
25 織であることより、プロテアーゼの影響を回避するため、腸溶性製剤と  
しての経口投与用組成物とされる。かかる腸溶性製剤としては、好まし

くは腸溶性カプセルに充填するか、あるいは錠剤として打錠された後、腸溶性コーティングを行うなどの方法によって目的とする腸溶性の経口投与用ペプチド含有組成物とされる。

5      なお、本発明の組成物にあつては、製剤学的に一般的に使用されている他の賦形剤、安定剤、充填剤、結合剤、分散剤、崩壊剤、滑沢剤、吸着剤等を適宜添加させることもでき得ることはいうまでもない。

以下に、本発明の腸溶性の経口投与用医薬組成物の特異的効果を試験例にて示す。

10      【試験例】

試験例 1

本発明の組成物の調製：

15      生理活性ペプチドとしてLH-RHであるブセレリンを選び、キャリアである製剤基剤としてはカルシウム化合物である炭酸カルシウムを選び、本発明の腸溶性の経口投与用組成物とした。

ブセレリンの含有量が300 $\mu$ g/30mgの組成物となるように両者を混合分散させ、得られた混合物を腸溶性カプセルに充填し、本発明の組成物を調製した。

20      なお、キャリアとしての炭酸カルシウムは、その粒子径が40～45 $\mu$ mのものを使用した。

経口投与吸収：

カニクイザルを3匹用い、上記の組成物を経口投与（単回）し、投与前、投与後30，45，60，120および150分毎に採血し、ダイレクト法によりブセレリンの血中濃度の測定を行った。

25      その結果を表1に示す。

表1：血中ブセレリン値

時間（分）	血中ブセレリン値（p.g / m l）		
	被 験 動 物 番 号		
	No. 1	No. 2	No. 3
投与前	30以下	30以下	30以下
30	30以下	30以下	30以下
45	30以下	30以下	30以下
60	30以下	30以下	30以下
120	66.0	107.0	53.0
150	81.0	193.0	70.0

表中の結果から明らかなように、LH-RHであるブセレリンは、消化管内酵素であるプロテアーゼにより分解を受けることなく、経口投与により良好な生体内吸収を示していることが判明する。

したがって、本発明の特異的キャリア（製剤基剤）としての炭酸カルシウムを使用した腸溶性製剤である組成物は、経口投与でありながら、一般的に注射投与による場合に匹敵するブセレリンの血中への吸収が認められることが理解される。特に、本発明の組成物の経口投与においては、生理活性ペプチドの生体内吸収性は持続的であり、注射投与製剤に比較し、その臨床的応用性はかなり良好なものであるといえる。

## 試験例2

本発明の組成物の調製：

5 生理活性ペプチドとしてインシュリンを選び、キャリアである製剤基  
剤としてカルシウム化合物であるステアリン酸カルシウムあるいはマグ  
ネシウム化合物であるステアリン酸マグネシウムおよび酸化マグネシウ  
ムを選び、本発明の腸溶性の経口投与用組成物とした。

インシュリンの含有量が60IU/150mgの組成物となるように  
両者を混合分散させ、得られた混合物を腸溶性カプセルに充填して、本  
発明の組成物を調製した。

10 なお、使用したキャリアの粒子径は40～45 $\mu$ mであった。

経口投与吸収：

15 体重5kgのカニクイザルを2匹用い、上記の組成物を経口投与（単  
回）し、投与前、投与後30、60、90、120、180、240、  
300および360分毎に採血し、インシュリンの血中濃度の測定を行  
った。

その結果を表2ないし表4に示す。

20

25



表 2 : 血中インシュリン値

時 間 (分)	血中インシュリン値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	キャリア: ステアリン酸カルシウム			
	被験動物番号			
	No. 4	No. 5	平 均	S D
0	0	9	9.0	0
30	10	43	26.5	23.3345
60	14	23	18.5	6.36400
90	11	15	13.0	2.82843
120	5	16	10.5	7.77818
180	3	11	7.0	5.65685
240	2	13	7.5	7.77817
300	4	15	9.5	7.77817
360	6	14	10.0	5.65685

表3：血中インシュリン値

時 間 (分)	血中インシュリン値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	キャリア：ステアリン酸マグネシウム			
	被験動物番号			
	No. 6	No. 7	平 均	S D
0	21	19	20.0	1.41421
30	36	47	41.5	7.77817
60	33	114	73.5	57.2756
90	24	58	41.0	24.0416
120	43	78	60.5	24.7487
180	23	68	45.5	31.8198
240	37	33	35.0	2.82842
300	28	22	25.0	4.24264
360	23	30	26.5	4.94974

表4：血中インシュリン値

時 間 (分)	血中インシュリン値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	キャリア：酸化マグネシウム			
	被験動物番号			
	No. 8	No. 9	平 均	S D
0	11	11	11.0	0
30	16	39	27.5	16.2634
60	6	60	33.0	38.1837
90	14	33	23.5	13.4350
120	5	25	15.0	14.1421
180	3	20	11.5	12.0208
240	3	19	11.0	11.3137
300	5	10	7.5	3.53553
360	3	12	7.5	6.36396

各表中の結果から明らかなように、インシュリンは、消化管内酵素であるプロテアーゼにより分解を受けることなく、経口投与により良好な生体内吸収を示していることが判明する。これまでインシュリン製剤としては注射製剤しかなかった点を考慮すると、本発明の組成物の効果は  
5 多大なものであるといえる。

### 試験例3

本発明の組成物の調製：

生理活性ペプチドとしてPTH (1-34)を選び、キャリアである  
10 製剤基剤としてカルシウム化合物である炭酸カルシウムあるいはアパタイト化合物であるAWセラミックスならびにマグネシウム化合物である酸化マグネシウムを選び、本発明の腸溶性の経口投与用組成物とした。

PTH (1-34)の含有量が600  $\mu$ g / 200 mgの組成物となるように両者を混合分散させ、得られた混合物を腸溶性カプセルに充填  
15 し、本発明の組成物を調製した。

なお、キャリアとしての炭酸カルシウム、AWセラミックスおよび酸化マグネシウムは、その粒子径が40~45  $\mu$ mのものを使用した。

経口投与吸収：

体重5 kgのカニクイザルを2匹用い、上記の組成物を経口投与（単  
20 回）し、投与前、投与後30, 60, 90, 120, 180, 240, 300および360分毎に採血し、ELISA 1-34 PTH 2抗体を用いてPTH (1-34)の血中濃度の測定を行った。

その結果を表5ないし表7に示す。

表5：血中PTH(1-34)値

時 間 (分)	血中PTH(1-34)値 (pg/ml)			
	キャリア：炭酸カルシウム			
	被験動物番号			
	No.10	No.11	平 均	S D
0	36	15	25.5	14.8492
30	155	10	82.5	102.530
60	70	14	42.0	39.5979
90	47	10	28.5	26.1629
120	34	9	21.5	17.6776
180	36	11	23.5	17.6776
240	32	16	24.0	11.3137
300	44	26	35.0	12.7279
360	28	25	26.5	2.12132

表6：血中PTH（1-34）値

時 間 (分)	血中PTH（1-34）値（pg/ml）			
	キャリヤ：AWセラミックス			
	被験動物番号			
	No.12	No.13	平 均	S D
0	27	21	24.0	4.24264
30	16	17	16.5	0.70710
60	17	14	15.5	2.12132
90	21	17	19.0	2.82842
120	27	13	20.0	9.89949
180	28	20	24.0	5.65685
240	24	24	24.0	0
300	25	31	28.0	4.24264
360	30	30	30.0	0

表7：血中PTH（1-34）値

時 間 (分)	血中PTH（1-34）値（pg/ml）			
	キャリヤ：酸化マグネシウム			
	被験動物番号			
	No.14	No.15	平 均	SD
0	16	22	19.0	4.24264
30	82	15	48.5	47.3761
60	810	20	415	558.614
90	118	13	65.5	74.2462
120	48	10	29.0	26.8700
180	29	13	21.0	11.3137
240	22	11	16.5	7.77817
300	33	14	23.5	13.4350
360	35	12	23.5	16.2634

各表中の結果から明らかなように、PTH (1-34) は、経口投与により良好な生体内吸収を示していることが判明する。

#### 試験例 4

##### 5 本発明の組成物の調製：

生理活性ペプチドとしてインシュリンを選び、キャリアである製剤基剤としてマグネシウム化合物である酸化マグネシウムを選び、そこに吸収性促進物質としての非ステロイド系消炎・鎮痛作用化合物としてのピロキシカムを含有させた本発明の腸溶性の経口投与用組成物とした。

- 10 インシュリンの含有量が60 IU/150 mgの組成物となるように両者を混合分散させ、さらにピロキシカムを10 mg含有させ、得られた混合物を腸溶性カプセルに充填して、本発明の組成物を調製した。

なお、使用したキャリアの粒子径は40～45  $\mu$ mであった。

##### 経口投与吸収：

- 15 体重5 kgのカニクイザルを2匹用い、上記の組成物を経口投与（単回）し、投与前、投与後30, 60, 90, 120, 180, 240, 300および360分毎に採血し、インシュリンの血中濃度の測定を行った。

その結果を表8に示す。

20

25



表8：血中インシュリン値

時 間 (分)	血中インシュリン値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	キャリア：酸化マグネシウム／ピロキシカム			
	被験動物番号			
	No.16	No.17	平 均	S D
0	31	17	24.0	9.89949
30	71	19	45.0	36.7695
60	32	26	29.0	4.24264
90	28	16	22.0	8.48528
120	30	15	22.5	10.6066
180	39	21	30.0	12.7279
240	21	13	17.0	5.65685
300	21	22	21.5	0.70710
360	29	9	19.0	14.1421

表中の結果から明らかなように、インシュリンは、消化管内酵素であるプロテアーゼにより分解を受けることなく、経口投与により良好な生体内吸収を示しており、ピロキシカムを含有させることによりその吸収性が促進していることが理解される。

5

#### 試験例 5

本発明の組成物の調製：

生理活性ペプチドとしてPTH (1-34) を選び、キャリアである製剤基剤としてマグネシウム化合物である酸化マグネシウムを選び、そこに吸収性促進物質としての非ステロイド系消炎・鎮痛作用化合物としてのジクロフェナクを含有させた本発明の腸溶性の経口投与用組成物とした。

PTH (1-34) の含有量が600  $\mu$ g / 200 mgの組成物となるように両者を混合分散させ、さらにジクロフェナクを10 mg含有させ、得られた混合物を腸溶性カプセルに充填し、本発明の組成物を調製した。

なお、キャリアとしての酸化マグネシウムは、その粒子径が40～45  $\mu$ mのものを使用した。

経口投与吸収：

体重5 kgのカニクイザルを2匹用い、上記の組成物を経口投与（単回）し、投与前、投与後30, 60, 90, 120, 180, 240, 300および360分毎に採血し、ELISA 1-34 PTH 2抗体を用いてPTH (1-34) の血中濃度の測定を行った。

その結果を表9に示す。

25

表9：血中PTH（1-34）値

時 間 (分)	血中PTH（1-34）値（pg/ml）			
	キャリア：酸化マグネシウム／ジクロフェナク			
	被験動物番号			
	No.18	No.19	平 均	S D
0	53	25	39.0	19.7989
30	17	16	16.0	0.70710
60	17	16	16.5	0.70710
90	14	19	16.5	3.53553
120	15	19	17.0	2.82842
180	14	16	15.0	1.41421
240	21	17	19.0	2.82842
300	16	13	14.5	2.12132
360	16	21	18.5	3.53553

表中の結果から明らかなように、PTH (1-34) は、消化管内酵素であるプロテアーゼにより分解を受けることなく、経口投与により良好な生体内吸収を示しており、ジクロフェナクを含有させることによりその吸収性が促進していることが理解される。

5

#### 試験例6：安定性試験

本発明の組成物の調製：

生理活性ペプチドとしてインシュリンを選び、キャリアである製剤基剤としてカルシウム化合物である炭酸カルシウムを選び、そこに製剤の安定化剤としてのゼラチンを含有させ、本発明の経口投与用組成物とした。

インシュリンの含有量が平均24 IU/40mgの組成物となるように両者を混合分散させ、ゼラチンの添加量は、組成物重量に対して0.3%および1.0%となるようにした。

15 

安定性試験：

上記で調製した組成物を40℃の恒温チャンバー内に放置し、その10日後および1か月後における製剤組成物中のインシュリンの残存率を求めた。

試験は各ゼラチンの添加濃度での3検体により行い、調製時の製剤組成中のインシュリンの含有量を100%とした場合の平均残存率を求めた。

20 

その結果を表10に示す。

25

表 10 : 安定性試験結果

(残存インシュリン率)

キャリア／添加量 保存条件	10日後	1か月後
炭酸カルシウム／ 0.3%ゼラチン 40℃放置	100.44%	95.13%
炭酸カルシウム／ 1.0%ゼラチン 40℃放置	97.42%	93.72%

表中の結果からも明らかなように、本発明の経口投与用インシュリン  
 15 含有組成物においては、ゼラチンの添加によりインシュリンの安定性が  
 確保されていることが判明する。

通常のインシュリンの原末の安定性が40℃の過酷条件下では1か月  
 後にはその残存率がほぼ10%程度でしかないことと比較すればその安  
 定性はかなり高いものであるといえる。

20

以下に本発明の組成物の製剤例を示すが、これに限定されるものでは  
 ない。

粉末組成物1：カルシトニン組成物

以下の組成により、カルシトニン組成物を製造する。

25

カルシトニン	6540IU
炭酸カルシウム	残 部

1000 mg

上記の組成からなる微粉末物を腸溶性カプセルに充填し、経口投与カプセル製剤とした。

粉末組成物2：PTH（1-34）組成物

- 5 以下の組成により、PTH（1-34）組成物を製造する。

PTH（1-34） 1962  $\mu$ g

水酸化アルミニウム 残部

1000 mg

- 10 上記の組成からなる微粉末物を腸溶性カプセルに充填し、経口投与カプセル製剤とした。

粉末組成物3：ブセレリン組成物

以下の組成により、ブセレリン組成物を製造する。

ブセレリン 10,000  $\mu$ g

炭酸カルシウム

- 15 （又は水酸化アルミニウム） 残部

1000 mg

上記の組成からなる微粉末物を腸溶性カプセルに充填し、経口投与カプセル製剤とした。

- 20 産業上の利用可能性

以上のように、本発明によれば、これまで経口投与による吸収性の低い生理活性ペプチドについて、多孔質粉末状ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物を薬物保持分散系のキャリアとして使用することにより、生体内吸収性をあげることが可能となった。

- 25 特に、カルシトニン、インシュリン、ブセレリン、グルカゴン、ソマトロピン等の生理活性ペプチドを、特異的キャリアである多価金属化合

物としての炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムあるいは水酸化アルミニウムに分散させた本発明の組成物は、腸溶性製剤とすることにより経口ルートで投与することができ、そのペプチドの生体内吸収性を高め、有効な臨床的治療を可能とするものである。

- 5      なお本発明で使用する特異的キャリアは、生理活性ペプチドのみならず、経口投与による生体内吸収性の低い他の薬物の吸収性を上げること  
も可能であり、そのような生体内吸収性の低い薬物としてビタミン B<sub>12</sub>  
等のビタミン類、抗アレルギー剤、免疫抑制剤、非経口投与型抗生物質  
／抗菌剤、抗悪性腫瘍剤、骨粗鬆症治療剤等が挙げられる。したがって  
10      その医療効果は多大なものである。

## 請求の範囲

1. 生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径 $500\mu\text{m}$ 以下である多孔質粉末状ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアに分散・混合させると共に、腸溶性の製剤とした経口投与用医薬組成物。  
5
2. 平均粒子径 $500\mu\text{m}$ 以下である多孔質粉末状ないし結晶状の生理学的に許容される多価金属化合物キャリアを、崩壊剤と共に造粒し、その造粒後の粒子径が $5,000\mu\text{m}$ 以下のものとした請求の範囲第1項記載の経口投与用医薬組成物。  
10
3. 生理活性ペプチドが、ペプチドホルモン、オピオイドペプチド、生理活性タンパクまたは酵素タンパクである請求の範囲第1項記載の経口投与用医薬組成物。  
15
4. 生理活性ペプチドが、カルシトニン、インシュリン、オピオイドペプチド、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)、黄体化ホルモン放出ホルモン (LH-RH)、LH-RHアンタゴニスト、ソマトスタチン (成長ホルモン放出抑制因子)、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH)、成長ホルモン放出ホルモン (GH-RH)、ゴナトロピン (性腺刺激ホルモン)、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH)、副甲状腺ホルモン (PTH)、成長ホルモン (GH)、ソマトロピン、プロラクチン (乳腺刺激ホルモン)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、グルカゴンまたはバソプレシンである請求の範囲第1項記載の経口投与用医薬組成物。  
20  
25



5. 多価金属化合物キャリアが、アルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物または亜鉛化合物の2価以上の金属化合物である請求の範囲第1項記載の経口投与用医薬組成物。

5

6. 多価金属化合物キャリアが、乾燥水酸化アルミニウムゲル、クロロヒドロキシアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、軽質酸化アルミニウム、コロイド性含水ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム・ゲル、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアセテート、ステアリン酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウムまたは硫酸アルミニウムカリウムから選択されるアルミニウム化合物である請求の範囲第1項記載の経口投与用医薬組成物。

10

7. 多価金属化合物キャリアが、アパタイト、ヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、乳酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、オレイン酸カルシウム、バルミチン酸カルシウム、D-パントテン酸カルシウム、アルギン酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、酢酸カルシウム、糖酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、パラアミノサリチル酸カルシウムまたは生体内石灰化合物から選択されるカルシウム化合物である請求の範囲第1項記載の経口投与用医薬組成物。

15

20

25

8. 多価金属化合物キャリアが、L-アスパラギン酸マグネシウム、塩化マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸  
5 マグネシウム、硫酸マグネシウム、ケイ酸ナトリウム・マグネシウムまたは合成ケイ酸ナトリウム・マグネシウムから選択されるマグネシウム化合物である請求の範囲第1項記載の経口投与用医薬組成物。
9. 多価金属化合物キャリアが、含水二酸化ケイ素、形質無水ケイ酸、  
10 合成ヒドロタルサイト、ケイソウ土または二酸化ケイ素から選択されるケイ素化合物である請求の範囲第1項記載の経口投与用医薬組成物。
10. 吸収性促進物質として非ステロイド系消炎・鎮痛作用化合物を含有した請求の範囲第1項ないし第9項のいずれかに記載の経口投与用医薬組成物。  
15
11. 請求の範囲第1項ないし第9項のいずれかに記載の経口投与用医薬組成物の吸収性促進物質としての非ステロイド系消炎・鎮痛作用化合物の使用。  
20
12. 安定化剤としてゼラチンを含有した請求の範囲第1項ないし第9項のいずれかに記載の経口投与用医薬組成物。
13. 請求の範囲第1項ないし第9項のいずれかに記載の経口投与用医薬組成物の安定化剤としてゼラチンの使用。  
25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03081

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl <sup>6</sup> A61K38/23, 38/28, 38/24, 38/25, 38/27, 38/26, 38/22, A61K47/02, A61K9/14, 9/16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl <sup>6</sup> A61K38/00-38/58, A61K47/00-47/48, A61K9/08-9/66 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 1-503707, A (Ying Thomas K.S.), December 14, 1989 (14. 12. 89), Particularly claims 1, 3; page 5, upper left column; page 6, lower left column, line 14 to upper right column, line 7 & WO, 88/1512, A & EP, 319545, A & US, 5567423, A	1-3, 5, 12, 13
X	JP, 4-257525, A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), September 11, 1992 (11. 09. 92), Particularly abstract, claim; column 1, lines 28, 29 (Family: none)	1-3, 5, 9
X	JP, 4-128239, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), April 28, 1992 (28. 04. 92), Particularly page 11, upper right column, lines 4 to 16; page 12, upper left column, line 6 & US, 5189148, A & EP, 406856, A	1-3, 5, 8, 9, 12, 13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search November 17, 1997 (17. 11. 97)		Date of mailing of the international search report November 26, 1997 (26. 11. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03081

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-10771, A (University of Cincinnati), January 13, 1995 (13. 01. 95), Particularly abstract, claim & EP, 603992, A & CA, 2086631, A	1-3, 5, 6
X	JP, 60-69028, A (Hadassah Medical Organization), April 19, 1985 (19. 04. 85), Particularly Examples 20, 21 & EP, 127535, A & US, 4579730, A	1-4, 5, 8
X	JP, 1-500589, A (Eurasiam Laboratories Inc.), March 1, 1989 (01. 03. 89), Particularly Examples 7, 8, 9, 10; claim & WO, 87/5505, A & EP, 302065, A	1-4, 5, 8, 9
A	JP, 2-250823, A (Tsumura & Co.), October 8, 1990 (08. 10. 90) (Family: none)	12, 13
A	JP, 62-138437, A (Michio Nakanishi), June 22, 1987 (22. 06. 87) (Family: none)	10, 11
A	JP, 2-88522, A (Nippon Hypox Laboratories Inc.), March 28, 1990 (28. 03. 90) (Family: none)	10, 11

## 国際調査報告

国際出願番号

PCT/JP 97/03081

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61 K 38/23, 38/28, 38/24, 38/25, 38/27, 38/26, 38/22  
A 61 K 47/02, A 61 K 9/14, 9/16

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61 K 38/00-38/58, A 61 K 47/00-47/48, A 61 K 9/08-9/66

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 1-503707, A (イング、トーマス・コ・サイ) 14, 12月, 1989 (14, 12, 89) 特に請求の範囲第1項、第3項、第5頁左上欄、第6頁左下欄第14行目~右上欄第7行目 & WO, 88/1512, A & EP, 319545, A & US, 5567423, A	1-3, 5, 12, 13
X	J P, 4-257525, A (信越化学工業株式会社) 11, 9月, 1992 (11, 09, 92) 特に要約、特許請求の範囲、第1欄第28行目~29行目、ファミリーなし	1-3, 5, 9
X	J P, 4-128239, A (武田薬品工業株式会社) 28, 4月, 1992 (28, 04, 92) 特に第11頁右上欄第4行目~第16行目、第12頁左上欄第6行目	1-3, 5, 8, 9, 12, 13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 11. 97

国際調査報告の発送日

26.11.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4 C

9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& US, 5 189 148, A & EP, 4 068 56, A	
X	JP, 7-10771, A (ユニバーシティー オブ シンシナティ) 13. 1月. 1995 (13. 01. 95) 特に要約、請求項 & EP, 6 039 92, A & CA, 2 086 631, A	1-3, 5, 6
X	JP, 60-69028, A (ハダサ・メディカル・オーガニゼイション) 19. 4 月. 1985 (14. 12. 85) 特に実施例20-21 & EP, 1 275 35, A & US, 4 579 730, A	1-4, 5, 8
X	JP, 1-500589, A (ユーラシウム ラボラトリーズ インコーポレーテッ ド) 1. 3月. 1989 (01. 03. 89) 特に例7、例8、例9、例10、請求 の範囲 & WO, 87/5505, A & EP, 3 020 65, A	1-4, 5, 8, 9
A	JP, 2-250823, A (株式会社ツムラ) 8. 10月. 1990 (08. 10 . 90), ファミリーなし	12, 13
A	JP, 62-138437, A (中西 美智夫) 22. 6月. 1987 (22. 06 . 87), ファミリーなし	10, 11
A	JP, 2-88522, A (株式会社日本ハイボックス) 28. 3月. 1990 (2 8. 03. 90), ファミリーなし	10, 11